

A12

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003965257

WPI Acc No: 1984-110801/ **198418**

XRAM Acc No: C84-046964

**Quinoline-N-oxide derivs. - useful as repressors for electron transport**

**system in respiratory chain**

Patent Assignee: LEDERLE JAPAN LTD (LEDE-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 59051267	A	19840324	JP 82159887	A	19820914	198418 B

Priority Applications (No Type Date): JP 82159887 A 19820914

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 59051267	A		8		

Abstract (Basic): JP 59051267 A

Quinoline-N-oxide derivs. of formula (I) (where X is hydroxyl, lower alkoxy, benzyloxy, lower alkylthio or benzylthio; Y is H or halogen; and R is 1-15C alkyl, excluding n-heptyl when X is OH and Y is

H) are novel.

(I) can be prepd. from 4-chloro-quinoline-N-oxide by known methods.

(I) have higher activities than 2-n-heptyl-4-hydroxy quinoline-N-oxide

obtd. by culture of Pseudomonas pyocyanea. An example of (I) is 2-n-heptyl-3-chloro-4-hydroxy quinoline-N-oxide.

0/0

Title Terms: QUINOLINE; N; OXIDE; DERIVATIVE; USEFUL; REPRESSOR; ELECTRON;

TRANSPORT; SYSTEM; RESPIRATION; CHAIN

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/47; C07D-215/60

File Segment: CPI

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑯ 特許出願公開  
 ⑰ 公開特許公報 (A) 昭59—51267

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 215/60  
 // A 61 K 31/47 識別記号 庁内整理番号  
 ACX 6675—4C  
 7169—4C ⑯ 公開 昭和59年(1984)3月24日  
 発明の数 1  
 審査請求 未請求

(全 8 頁)

④ キノリン-N-オキシド誘導体

② 特 願 昭57—159887

② 出 願 昭57(1982)9月14日

特許法第30条第1項適用 昭和57年3月10日  
 社団法人日本薬学会の日本薬学会第102年会  
 「講演要旨集」に於て発表

⑦ 発明者 廣部雅昭

東京都渋谷区元代々木町25番11  
 号

⑦ 発明者 太田茂

東京都練馬区豊玉上2丁目26番

地

⑦ 発明者 細井伸二

東京都豊島区南長崎6丁目16番  
 14号

⑦ 出願人 日本レダリー株式会社

東京都中央区京橋1丁目10番3  
 号

⑦ 出願人 廣部雅昭

東京都渋谷区元代々木町25番11  
 号

⑦ 代理人 弁理士 小田島平吉 外2名

明細書

1 発明の名称

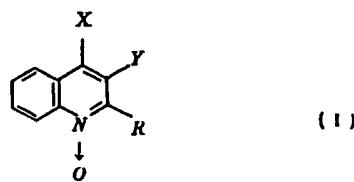
キノリン-N-オキシド誘導体

ただし、Xが水酸基を表わし且つYが水素原子を表わす場合には、Rはル-ヘプチル基を除くものとする。

で示されるキノリン-N-オキシド誘導体。

2 特許請求の範囲

一般式

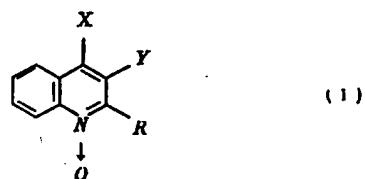


式中、

Xは水酸基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキルチオ基又はベンジルチオ基を表わし；  
 Yは水素原子又はハロゲン原子を表わし；  
 Rは炭素原子数15個以下のアルキル基を表わす。

3 発明の詳細な説明

本発明は新規なキノリン-N-オキシド誘導体に関し、さらに詳しくは下記式



式中、

Xは水酸基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルキルチオ基又はベンジルチオ基を表わし；  
 Yは水素原子又はハロゲン原子を表わし；

*R*は水素原子数15個以下のアルキル基を表わす。

ただし、*X*が水酸基を表わし且つ*Y*が水素原子を表わす場合には、*R*は*n*-ヘプチル基を除くものとする。

で示されるキノリン-*N*-オキシド誘導体に関する。

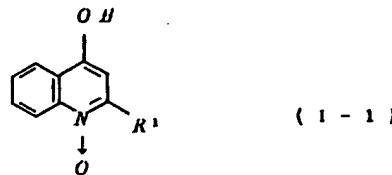
シユウドモナス・ビオシアネア (*Pseudo-monas pyocyanus*) から抽出される2-*n*-ヘプチル-4-ヒドロキシキノリン-*N*-オキシド(以下*HQNO*と略記する)は、呼吸鎖電子伝達系のチトクロム*b*の選択的阻害剤として公知の化合物であり、生化学の分野で研究されているが、その作用機作は未だ明らかにされていない。

そこで、本発明者らは種々の*HQNO*類似体を合成し、これらの電子伝達系に対する阻害効果を検討した。その結果、前記式(1)の化合物が一

好ましく、また、短鎖のものより直鎖のもの、好適には炭素原子数7個以上、さらに好適には9個以上のものが好ましい。

呼吸鎖電子伝達系の阻害作用の強さという観点からすると、*X*は水酸基であることが望ましく、また、*Y*はハロゲン原子、特に塩素又は臭素原子であることが望ましい。

しかし、前記式(1)の化合物、特に好適なものとしては、下記式



式中、*R*は炭素原子数9～15個のアルキル基を表わす。

で示される化合物、及び下記式

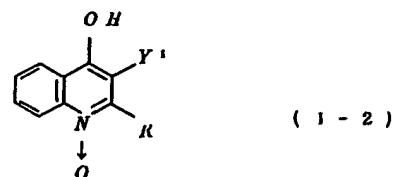
### 特開昭59-51267(2)

般に優れた呼吸鎖電子伝達系の阻害効果を有していることを見い出し、本発明を完成するに至つた。

本明細書において「低級」なる語はこの語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

前記式(1)において、*X*により表わされる「低級アルコキシ基」は直鎖状又は分岐鎖状のいずれのタイプのものであつてもよく、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-ブロボキシ、イソブロボキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられ、また、「低級アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-ブロビルチオ、イソブロビルチオ等が挙げられる。

一方、*R*により表わされる「炭素原子数15個以下のアルキル基」は前記式(1)の化合物の脂溶性に関与する成分であり、一般に直鎖のものが



式中、*Y*はハロゲン原子、特に塩素又は臭素原子を表わし；*R*は前記の意味を有し、特に炭素原子数7～15個のアルキル基を表わす。

で示される化合物が挙げられる。

しかし、前記式(1)の化合物の代表例を示せば次のとおりである。

2-*n*-ブロビル-4-ヒドロキシキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ベンチル-4-ヒドロキシキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ヘプチル-4-ヒドロキシキノリン-

*N*-オキシド、

2-*n*-ノナニル-4-ヒドロキシキノリン-

*N*-オキシド、

2-*n*-ウンデカル-4-ヒドロキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

2-*n*-トリデカル-4-ヒドロキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

2-*n*-ペンタデカル-4-ヒドロキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

2-*n*-プロピル-3-クロロ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ペンチル-3-クロロ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ヘプチル-3-クロロ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ノナニル-3-クロロ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-トリデカル-3-クロロ-4-ヒド  
ロキシキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ペンタデカル-3-クロロ-4-ヒ  
ドロキシキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-プロピル-3-プロモ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ペンチル-3-プロモ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ヘプチル-3-プロモ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ノナニル-3-プロモ-4-ヒドロキ  
シキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ウンデカル-3-プロモ-4-ヒド  
ロキシキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-トリデカル-3-プロモ-4-ヒド  
ロキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ペンタデカル-3-プロモ-4-ヒ

ドロキシキノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-プロピル-4-メトキシキノリン-*N*  
-オキシド、

2-*n*-ペンチル-4-メトキシキノリン-*N*  
-オキシド、

2-*n*-ヘプチル-4-メトキシキノリン-*N*  
-オキシド、

2-*n*-ノナニル-4-メトキシキノリン-*N*  
-オキシド、

2-*n*-ウンデカル-4-メトキシキノリン  
-*N*-オキシド、

2-*n*-トリデカル-4-メトキシキノリン  
-*N*-オキシド、

2-*n*-プロピル-4-ベンジルオキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

2-*n*-ペンチル-4-ベンジルオキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

2-*n*-ヘプチル-4-ベンジルオキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

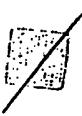
2-*n*-ノナニル-4-ベンジルオキシキノリ  
ン-*N*-オキシド、

2-*n*-ウンデカル-4-ベンジルオキシキ  
ノリン-*N*-オキシド、

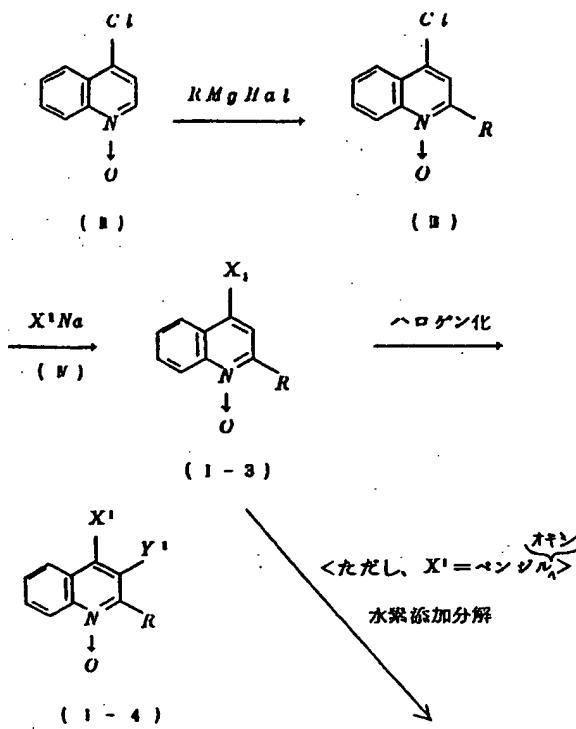
2-*n*-トリデカル-4-ベンジルオキシキ  
ノリン-*N*-オキシド、

2-*n*-ヘプチル-4-ベンジルテオキノリン  
-*N*-オキシド等。

本発明の前記式(1)の化合物は、それ自体  
公知の4-クロロキノリン-*N*-オキシド〔下記  
式(2)の化合物〕を出発原料として下記反応式  
に従つて製造することができる。



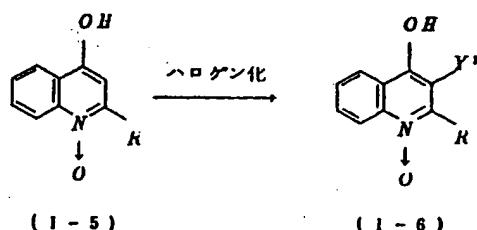
### 反 应 式 A



ことができる。グリニヤール試薬は式(1)の化合物1モル当たり少なくとも約1モル、好ましくは約1.5～約3モルの割合で使用するのが好都合である。

反応終了後、存在しうる過剰のクリニヤール試薬を例えれば水を添加することにより分解した後、溶媒を留去し、得られる残渣を適当な不活性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のヘロケン化炭化水素中に溶解し、式(Ⅰ)の化合物とほぼ等モル量又は若干過剰量の有機過酸化物、例えば過安息香酸、*m*-クロル安息香酸、過酢酸等で処理することにより式(Ⅱ)の化合物が得られる。

得られる式(Ⅲ)の化合物は次いで式(Ⅳ)の化合物と反応せしめられる。この反応は通常適当な溶媒、例えは、式(Ⅳ)の化合物に対応するアルコール例えはメタノール、エタノール、ベンジ



上記式中、 $X^1$  は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ベンジルオキシ基又はベンジルチオ基を表わし； $R$  及び  $Y^1$  は前記の意味を有する。

まず、式(1)の化合物をグリニヤール試薬( $RHal$ とマグネシウムから調製、ここで $Hal$ はハロゲン原子、例えは塩素又は臭素原子を表わす)で常法に従い処理することにより、キノリン環の2-位にアルキル基 $R$ を導入する。上記グリニヤール試薬による処理は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トリオキサン等のエーテル系溶媒中で恒温又はそれ以下の温和な条件下に行なう。

アルコール等、或いはアセトニトリルの如き溶媒中で、室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは還流温度近辺の温度に加熱しながら行なうことができる。式(Ⅱ)の化合物に対する式(Ⅳ)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には式(Ⅱ)の化合物1モル当り式(Ⅳ)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.5～4モルの割合で使用するのが有利である。

かくして、式(1-3)の化合物が得られ、このものは必要によりハロゲン化することにより、キノリン環の3-位にハロゲン原子( $Y^1$ )を導入することができる。このハロゲン化は通常のハロゲン化剤、例えば、*N*-クロルスクシンイミド、*N*-ブロムスクシンイミド、塩化チオニル、五塩化磷、五臭化磷、オキシ塩化磷を用い常法に従つて行なうことができる。例えば、*N*-ハロスクシンイミドを用いてハロゲン化を行なう場合には、

式(1-3)の化合物を適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール中に溶解し、ほ煙等モル量のN-ハロスクシンイミドを加え、室温にて攪拌することにより式(1-4)の化合物に変えることができる。

他方、X<sup>1</sup>がベンジルオキシ基を表わす場合の式(1-3)の化合物は、それ自体公知の水素添加分解反応に付することにより式(1-5)の化合物に変えることができる。例えば、該式(1-3)の化合物をメタノール、エタノール等の溶媒中でパラジウム-水素、白金黒、ラネニッケル等の水素添加触媒の存在下に常圧又は加圧下に水素で還元することにより式(1-5)の化合物とすることができる。

かくして得られる式(1-5)の化合物は、必要により、上記した如くしてハロゲン化すれば、式(1-6)の化合物とすることができます。

きる。

以上述べた如くして製造される前記式(1)の化合物、即ち式(1-3)、(1-4)、(1-5)又は(1-6)の化合物はそれ自体公知の方法、例えば再結晶、クロマトグラフィー、抽出等の方法により精製することができる。

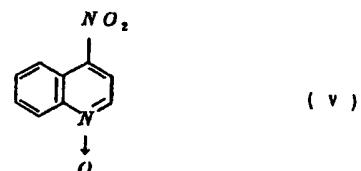
式(1)の化合物、特に前記式(1-1)及び式(1-2)の化合物は、前述したとおり、優れた呼吸鎖電子伝達系の阻害作用を有しており、その作用は下記の測定法により決定することができる。

#### 測定法：

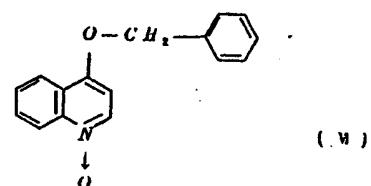
2.0 mMのトリス-塩酸緩衝液(pH 7.4)  
1.5 mM、二井らの方法[J. Membrane Biol., 15, 15 (1914) 参照]によつて調製した大腸菌(E. coli)のフレンチ・アレス膜100μg又は茂木の方法によつて調製し

特開昭59- 51267(5)

なお、X<sup>1</sup>がベンジルオキシ基を表わす場合の式(1-3)の化合物は下記式



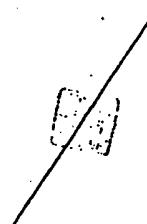
で示される4-ニトロキノリン-N-オキシドを  
落合英二、薬学雑誌、65, 441 (1945)  
及びJ. Org. Chem., 18, 534 (1953)に記載の方法で下記式

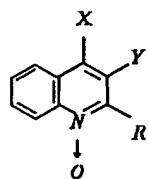


の化合物に変え、これを前述の如くグリニヤール試薬で処理することによつても製造することができ

た内膜小胞120μgを懸濁させ、供試化合物のエタノール溶液又はジメチルスルホキシド溶液を加え、2分間インキュベートした後、1 mM NADH水浴液7.5μl又は1MのD-乳酸塩水浴液6.0μlを加え、溶存酸素の減少速度の初速を酸素電極(内容積1.75ml)で測定する。供試化合物を加えない場合(プランク)の速度を100%とし、速度が半分になる供試化合物の最終濃度を「50%阻害濃度」とする。

式(1)の代表的な化合物及びHQNOについて測定した50%阻害濃度は次のとおりであつた。





有しており、例えば利尿剤としての有用性が考えられる。

次に実施例を掲げて本発明をさらに説明する。

供試化合物			50%阻害濃度 (M)
X	Y	R	
OH	H	n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	3.6 × 10 <sup>-7</sup>
OH	H	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	1.0 × 10 <sup>-7</sup>
OH	H	n-C <sub>13</sub> H <sub>25</sub>	1.7 × 10 <sup>-7</sup>
OH	Cl	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	6.6 × 10 <sup>-7</sup>
OH	Br	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2.9 × 10 <sup>-7</sup>
HQNO			5.0 × 10 <sup>-6</sup>

以上述べたように、本発明の式(I-1)及び式(I-2)の化合物は、従来公知のHQNOよりもはるかに優れた呼吸鎖電子伝達系阻害作用を

明細書の添付(内容に変更なし) 21~26頁。

#### 実施例 1

(A) 4-クロロキノリン-N-オキシド5mモルと、10mモルのn-ヘプチルプロマイドと10mモルのマグネシウムより調製したクリニカル試薬をテトラヒドロフラン中で室温にて1時間搅拌する。水を少量づつ加え試薬を分解した後、溶媒を留去する。残渣を塩化メチレンに溶かし、5mモルのメタクロル過安息香酸を加えて2時間搅拌しながら反応させる。反応液を亜硫酸ソーダ水溶液、炭酸ソーダ水溶液、水の順に洗滌し、芒硝で乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラム法により精製すると淡黄色油状物2-n-ヘプチル-4-クロロキノリン-N-オキシドが得られた(収率75%)。

(B) 3.0mのベンジルアルコールに4mモルの金属ナトリウムを溶かし、この溶液にベンジル

アルコールに溶解した2-n-ヘプチル-4-クロロキノリン-N-オキシド2mモルを加え、130°C 2時間加熱搅拌する。反応後ベンジルアルコールを留去し、残渣を塩化メチレンと水を加えよく振り、塩化メチレン層を分離し、この溶液を芒硝で乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムで精製すると2-n-ヘプチル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシドが得られた(収率71%)。m.p. 84~84.5°C。

(C) 2-n-ヘプチル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシドをメタノールに溶解し、触媒として5%パラジウム-炭素を用い常圧下で接触還元する。触媒を沪取し、溶媒を留去し、メチルエチルケトンあるいはエタノールから再結晶すると2-n-ヘプチル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシドが得られた(収率80%)。

m.p. 161~161.5°C。

(D) 2-n-ヘプチル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド 1 mモルをメタノールに溶解し、N-クロルスルフィニミド 1 mモルを加え、室温で5時間攪拌する。反応後溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、不溶物を汎取した後、汎液を留去する。残渣をエタノールから再結晶すると2-n-ヘプチル-3-クロロ-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシドが得られた(収率64%)。m.p. 204.5-205.5°C。

#### 実施例2

(A) 4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド 5 mモルと、10 mモルのペントアカニルブロマイドと10 mモルのマグネシウムより調整したクリニヤール試薬をテトラヒドロフラン中で室温にて8時間攪拌する。水を少量ずつ加え試薬を分解した後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラム法にて精製すると2-n-ペントアカニル

#### 特開昭59- 51267(7)

-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシドが得られた(収率61%)。

(B) 2-n-ペントアカニル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシドをメタノールに溶解し、5%パラジウム-炭素触媒を用いて常圧接触還元する。触媒を汎取し、汎液を留去し、メタノールから再結晶すると2-n-ペントアカニル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシドが得られた(収率30%)。m.p. 142-143°C。

#### 実施例3

前記実施例1又は2と同様にして下記第2表に示す化合物が得られた。

第2表

化合物名	m.p. (°C)
2-n-プロピル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	194 - 194.5
2-n-ペントル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	189.5 - 190

2-n-ヘプチル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	161.1 - 161.5
2-n-ノナニル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	150.5 - 151.5
2-n-ウンデシル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	147.5 - 148.5
2-n-ペントアカニル-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	142 - 143
2-n-ヘプチル-3-クロロ-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	204.5 - 205.5
2-n-ヘプチル-3-プロモ-4-ヒドロキシキノリン-N-オキシド	184 - 185
2-n-プロピル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド	74 - 77
2-n-ペントル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド	83 - 84
2-n-ヘプチル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド	84 - 84.5

2-n-ノナニル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド	133 - 135
2-n-ウンデシル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド	130 - 131
2-n-ヘプチル-4-メトキシキノリン-N-オキシド	淡黄色油状
2-n-ヘプチル-4-メチルオキシキノリン-N-オキシド	淡黄色油状
2-n-ヘプチル-4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド	106 - 113

特許出願人 日本レダリー株式会社

代理人 弁理士 小田島 平吉 外1名  
外2名



## 手 続 極 正 書 (式)

昭和58年2月22日

特許庁長官 若杉和夫 殿

## 1. 事件の表示

昭和57年特許願第159887号

## 2. 発明の名称

キノリン-N-オキシド誘導体

## 3. 極正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区京橋1丁目10番3号

名 称 日本レギュラー株式会社  
(氏名) (ほか1名)

## 4. 代理人 下107

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自動車会館

氏名 (8078) 代理士 小田島 平吉

(ほか2名)

## 5. 極正命令の日付 昭和58年1月25日(発送日)

## 6. 極正の対象

明細書21頁～26頁及び登記別添本(写)

## 7. 極正の内容

別紙の通り。明細書の序説(内容に変更なし)。  
 登記別添本の原本は特願昭57-143239号に廻し、昭和  
 57年1月21日付で提出した手続被許可番号付のものを採  
 用する。  
 2355

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**